

## 審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ラパリムスゲル0.2%  
[一 般 名]      シロリムス  
[申 請 者 名]      ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日]      平成 29 年 10 月 20 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

平成 30 年 2 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ラパリムスゲル 0.2%  
[一 般 名] シロリムス  
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 20 日  
[剤形・含量] 1 g 中にシロリムス 2 mg を含有するゲル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品  
[特 記 事 項] 先駆け審査指定医薬品 (指定番号: 先駆け審査 (27 薬) 第 1 号、平成 27 年 10 月 27 日  
付け薬生審査発 1027 第 1 号)、希少疾病用医薬品 (指定番号: (27 薬) 第 369 号、  
平成 27 年 12 月 18 日付け薬生審査発 1218 第 1 号)  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

結節性硬化症に伴う皮膚病変

### [用法及び用量]

通常、1 日 2 回、患部に適量を塗布する。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

平成30年1月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ラパリムスゲル0.2%  
[一般名] シロリムス  
[申請者] ノーベルファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成29年10月20日  
[剤形・含量] 1g中にシロリムス2mgを含有するゲル剤  
[申請時の効能・効果] 結節性硬化症に伴う皮膚病変  
[申請時の用法・用量] 通常、成人及び小児には1日2回、適量を患部に塗布する。なお、症状により適宜増減する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	10
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	29
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	29

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

結節性硬化症（以下、「TSC」）は、全身の過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり、本邦では難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定されている。TSCの原因遺伝子として *TSC1* 及び *TSC2* の2つの遺伝子が同定されており、これらの遺伝子の異常に伴い、下流の mammalian target of rapamycin（以下、「mTOR」）が恒常的に活性化され細胞増殖等が促進されることで、皮膚、脳、肺、心臓、腎臓及び骨等に過誤腫が生じる（結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン 2008 日本皮膚科学会編）。

TSCに伴う皮膚病変として、顔面の血管線維腫や前額部、頭部の結合織よりなる局面等が主に認められる。これらの皮膚病変に対する治療法として、レーザー、液体窒素を用いた冷凍凝固術又は外科的治療等が行われるが、いずれも侵襲性の高い治療法である。

本剤は、シロリムスを有効成分とする外用ゲル剤であり、mTORの活性を阻害し、細胞増殖等を抑制する。本邦においてシロリムスを含有する製剤として、経口剤である「ラパリムス錠 1mg」が「リンパ脈管筋腫症」を適応症として 2014 年 7 月に承認されている。本剤は外用剤であり、TSCに伴う皮膚病変に対し非侵襲的な治療が可能であることから開発に至った。

今般、申請者は、TSCに伴う血管線維腫等の皮膚病変を有する患者を対象とした国内第 III 相試験を実施し、当該患者に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、「結節性硬化症に伴う血管線維腫」を予定される効能・効果として、平成 27 年 10 月 27 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（27 薬）第 1 号）に、平成 27 年 12 月 18 日付けで希少疾病用医薬品（指定番号：（27 薬）第 369 号）に指定されている。

また本剤は、2017 年 10 月現在、海外において承認を取得している国はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のシロリムスは、XXXXXXXXXXにより MF 登録番号 XXXXXXXXXX として MF に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の粉末であり、性状、融点、溶解性及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR)、質量スペクトル、元素分析、粉末 X 線回折により確認されている。また、原薬は、溶液中において異性体 A、B 及び C の 3 種類の異性体に相互変換し、主に異性体 B として存在している。

#### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IR）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質 [HPLC]、残留溶媒 [GC]）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不

安定であった。安定性試験実施後に██████規格を厳格化しており、長期保存試験（48 カ月）██████ロット、長期保存試験（36 カ月）██████ロット及び加速試験 ████████ロットが現行の██████規格に適合している。なお、長期保存試験及び加速試験において経時的な変化は認められていない。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット	5℃	—	ポリエチレン袋 (██████) +アルミニウム袋 (██████)	48 カ月 (5 ロット) 36 カ月 (1 ロット)
加速試験	実生産 4 ロット	25℃	60%RH	+ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は ████████ のポリエチレン袋及び██████ アルミニウム袋に入れ、これをファイバードラムに入れて 2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1g 中に原薬 2mg を含有するゲル剤である。カルボキシビニルポリマー、無水エタノール、トリエタノールアミン及び精製水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は溶解、ゲル化、充填、包装、試験及び保管工程により製造される。██████工程及び██████工程が重要工程に設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV）、pH、純度試験（類縁物質 [HPLC]）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。加速試験の結果、類縁物質規格の逸脱が認められ、製剤は熱に対して不安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	—	アルミチューブ	12 カ月
加速試験		25℃	60%RH		3 カ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミチューブに入れて、2～8℃で保管するとき 12 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、██████ カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本剤の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本申請は新投与経路に係るものであるが、同一の有効成分である「ラパリムス錠 1 mg」の承認申請時に提出された安全性薬理試験において中枢神経系、呼吸系及び心血管系等への影響について評価済みであり（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉参照）、安全性薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。なお、効力を裏付ける試験において本剤としてはシロリムス含有軟膏剤が用いられた。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 マウス *Tsc2* 遺伝子欠損細胞に対する腫瘍増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1 〈参考〉：試験番号 BMC Dermatol 8: 1, 2008)

*Tsc2* 遺伝子欠損マウス胎児由来線維芽細胞由来 NTC/T2 null 細胞をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍体積が約 200 mm<sup>3</sup> に達した時点から本剤 0.4 及び 0.8% 又は基剤（ワセリン）を週 3 回経皮投与し、塗布開始後 29 日目における腫瘍体積が測定された（表 3）。

腫瘍体積について、本剤 0.4% 群及び 0.8% 群では基剤群と比較して腫瘍増殖が有意に抑制された。

表 3 *Tsc2* 遺伝子欠損細胞移植マウスにおける塗布開始後 29 日目の腫瘍体積

投与群	例数	塗布開始後 29 日目における腫瘍体積 <sup>a)</sup> (mm <sup>3</sup> )
基剤群	12	2,736±321
本剤 0.4% 群	15	1,568±155*
本剤 0.8% 群	13	1,212±118***

a) 平均値±標準誤差

\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.0001 (vs.基剤群、t 検定)

#### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように説明している。

TSC の原因遺伝子として *TSC1* 及び *TSC2* が同定されており、*TSC1* 及び *TSC2* はそれぞれ Hamartin 及び Tuberin タンパクをコードしている。Hamartin 及び Tuberin は複合体を形成し、mTOR の活性化を抑制することで、細胞増殖及び分化等を制御している (Oncogene 25: 6347-6360, 2006)。*TSC1* 又は *TSC2* に遺伝子変異が生じると Hamartin 及び Tuberin 複合体が機能不全となり mTOR が恒常的に活性化し、細胞増殖及び分化が促進され、皮膚において血管線維腫等の過誤腫が生じる（「結節性硬化症の診断と治療最前線」日本結節性硬化症学会編、診断と治療社、2016 年）。

シロリムスは mTOR と複合体を形成しその活性を阻害すること（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉参照）、またシロリムスは *Tsc2* 遺伝子欠損細胞移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制すること（3.1.1 参照）から、TSC に伴う皮膚の過誤腫に対して効果を発揮すると考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績等から、本剤は mTOR 阻害作用により TSC に伴う皮膚の過誤腫に対して効果を発揮すると考える。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、サル及びマウスに本剤を反復経皮投与したときの薬物動態が、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき検討された。ラット及びサルにおけるシロリムス未変化体の全血中濃度の測定には液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法が用いられ、定量下限値はいず

れも 0.1 ng/mL であった。また、マウスにおけるシロリムス未変化体の皮膚中濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 1 ng/mg tissue であった。

特に言及しない限り、試験では雌雄動物が用いられた。また、各試験に用いられた製剤の基剤はいずれも申請製剤と同様のエタノール含有水性ゲル剤である。

なお、本剤の分布、代謝及び排泄に関しては、同一の有効成分である「ラパリムス錠 1 mg」の承認申請時に評価済みである（「ラパリムス錠 1 mg」審査報告書（平成 26 年 5 月 15 日）参照）。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 ラット反復投与試験（CTD 4.2.3.2-1：試験番号 ████████）

ラットに本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8% を 1 日 2 回 13 週間反復経皮投与<sup>1)</sup> したときのシロリムス未変化体の全血中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。投与量の増加に伴い C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> が上昇し、雌と比較して雄で高い傾向であった。

表 4 ラット 13 週間反復経皮投与時のシロリムス未変化体の全血中薬物動態パラメータ

性別	本剤濃度 (%)	投与 1 日目			投与 13 週目 (91 日目)		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
雄	0.01	BLQ	NC	NC	0.2	3	2.8
	0.05	BLQ	NC	NC	0.4	1	6.2
	0.2	BLQ	NC	NC	1.0	1	17.8
	0.8	0.1	24	0.7	1.4	7	23.2
雌	0.01	BLQ	NC	NC	0.2	7	3.7
	0.05	BLQ	NC	NC	0.2	9	4.7
	0.2	BLQ	NC	NC	0.5	1	9.7
	0.8	BLQ	NC	NC	0.9	1	16.5

各パラメータは各測定時点 4 例の平均血液中濃度から算出された

### 4.1.2 サル反復投与試験（CTD 4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4：試験番号 ████████ 及び ████████）

サルに本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8% を 1 日 2 回 13 週間反復経皮投与<sup>2)</sup> 並びに本剤 0.05、0.2 及び 0.8% を 1 日 2 回 39 週間反復経皮投与<sup>2)</sup> したときのシロリムス未変化体の全血中薬物動態パラメータは、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。いずれの試験においても、投与量の増加に伴い C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> が上昇した。

表 5 サル 13 週間反復経皮投与時のシロリムス未変化体の全血中薬物動態パラメータ

性別	本剤濃度 (%)	投与 1 日目			投与 13 週目 (93 日目)		
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
雄	0.01	BLQ	NC	NC	0.1±0.1	9.3±12.7	1.9±2.0
	0.05	BLQ	NC	NC	0.3±0.0	24.0±0.0	5.0±0.8
	0.2	BLQ	NC	NC	0.6±0.3	9.3±10.1	11.1±5.7
	0.8	0.5±0.2	16.5±8.7	6.7±3.0	2.7±2.2	14.3±11.3	45.2±31.3
雌	0.01	BLQ	NC	NC	0.1±0.1	7.7±1.2	1.1±1.2
	0.05	BLQ	NC	NC	0.2±0.1	4.3±2.8	3.9±1.0
	0.2	BLQ	NC	NC	0.5±0.2	6.8±0.5	6.3±1.1
	0.8	BLQ	NC	NC	1.3±0.9	3.8±3.2	16.5±11.2

平均値±標準偏差、n=4

<sup>1)</sup> 1 回あたり 0.5 g/kg 塗布された

<sup>2)</sup> 1 回あたり 0.25 g/kg 塗布された

表 6 サル 39 週間反復経皮投与時のシロリムス未変化体の全血中薬物動態パラメータ

性別	本剤濃度 (%)	投与 4 週目 (27 日目)		投与 13 週目 (90 日目)		投与 39 週目 (272 日目)	
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
雄	0.05	0.6±0.2	12.5±4.2	0.6±0.3	10.9±4.7	0.4±0.1 <sup>a)</sup>	7.7±1.7 <sup>a)</sup>
	0.2	2.0±0.7	39.8±13.8	1.9±0.7	33.4±3.8	2.5±0.3	48.9±3.3
	0.8	7.5±3.1	135.8±43.9	4.3±0.7 <sup>a)</sup>	78.9±20.9 <sup>a)</sup>	7.3±1.7 <sup>a)</sup>	129.1±47.5 <sup>a)</sup>
雌	0.05	1.2±1.3	8.0±3.1	0.6±0.2	10.8±4.2	0.4±0.1	9.1±2.9
	0.2	1.0±0.2	16.3±3.2	1.6±0.5	28.6±4.0	1.5±0.2 <sup>a)</sup>	27.1±1.6 <sup>a)</sup>
	0.8	2.4±0.4 <sup>a)</sup>	40.9±7.5 <sup>a)</sup>	5.3±2.1	87.2±25.4	4.9±1.6	93.6±26.8

平均値±標準偏差、n=4

a) n=3

#### 4.1.3 マウスにおける皮膚への分布 (CTD 4.2.3.4-1 (参考) : 試験番号 ■■■)

雄性マウスに本剤 0.2 又は 0.8% を 1 日 1 回 4 週間反復経皮投与<sup>3)</sup> したときの最終投与後の皮膚中シロリムス未変化体濃度は表 7 のとおりであり、投与量の増加に伴い、シロリムス未変化体の皮膚中濃度が上昇した。

表 7 マウス 4 週間反復経皮投与時の最終投与後のシロリムス未変化体の皮膚中濃度 (ng/mg tissue)

本剤濃度 (%)	投与後 2 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
0.2	183.4±51.3	133.4±103.4	244.5±94.2
0.8	950.9±600.8	853.0±437.3	700.4±458.9

平均値±標準偏差、n=3

#### 4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の経皮吸収について以下のように説明している。

本剤経皮投与時の皮膚中シロリムス濃度について、マウスに本剤 0.2% を 1 日 1 回 4 週間反復経皮投与したとき、皮膚中シロリムス未変化体濃度は 183~245 ng/mg tissue であり、皮膚中にシロリムスが移行することが確認された。

本剤経皮投与時の血中シロリムス濃度については、ラットに本剤 0.01~0.8% を 1 日 2 回 13 週間反復経皮投与した試験において、投与 13 週目には全血中からシロリムス未変化体濃度が検出され、濃度推移は 24 時間を通して概ね一定に推移し、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化は認められなかった。また、サルに本剤 0.05~0.8% を 1 日 2 回 39 週間反復経皮投与した試験においても投与 4 週目以降の全血中シロリムス未変化体濃度は投与期間に依存せず、概ね一定のレベルを維持し、吸収相及び消失相に相当するような明らかな濃度変化は認められなかった。

なお、国内長期投与試験において、TSC に伴う皮膚病変を有する患者に本剤 0.2% を 1 日 2 回経皮投与したとき、長期投与により血中シロリムス濃度が上昇する傾向は認められていない (6.R 参照)。

機構は、本剤の非臨床薬物動態について特段問題ないと考える。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、本剤の毒性試験として、単回経皮投与毒性試験、反復経皮投与毒性試験、がん原性試験、幼若ラット経皮投与毒性試験、局所刺激性試験 (皮膚刺激性、眼刺激性) 及びその他の毒性試験 (光毒性試験、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験及び不純物に関する毒性試験) が新たに実施された。シロリムスの全身毒性については同一の有効成分である「ラパリムス錠 1 mg」の

<sup>3)</sup> 1 回あたり 15 mg 塗布された

承認時に評価済みである。なお、単回経皮投与毒性試験、反復経皮投与毒性試験、がん原性試験、幼若ラット経皮投与毒性試験はいずれも開放塗布（被覆材を装着）で実施された。

## 5.1 単回投与毒性試験

### 5.1.1 ラット単回経皮投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1：試験番号 ████████）

雌雄ラットに本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8%（投与量：0.1、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg）又は基剤を 1 日 2 回経皮投与した。いずれの群でも死亡はなく、本剤に起因する変化は認められなかった。概略の致死量は 8.0 mg/kg 超と判断された。

## 5.2 反復投与毒性試験

雌雄ラット（13 週間）及び雌雄サル（13 及び 39 週間）における経皮投与毒性試験が実施された。主な所見は、ラットでは免疫抑制作用あるいは免疫抑制による二次的な変化、サルではストレスによる腸内細菌叢の変化に基づく大腸炎であった。ラット（13 週間）及びサル（39 週間）における無毒性量（ラット：0.1/2.0（雄/雌）mg/kg/日、サル：0.25 mg/kg/日）での曝露量（ $C_{max}$ ）は、予定臨床用量（0.2%ゲル剤）投与時の曝露量（平均血中濃度）と比較して、ラットで 0.8/2.0（雄/雌）倍、サルで 1.7/1.8（雄/雌）倍であった。なお、げっ歯類の 26 週間経皮投与毒性試験については、ラット 13 週間経皮投与毒性試験において経皮投与の毒性は経口投与と比較して弱く、投与経路（経皮と経口）の違いによる毒性プロファイルに差がなかったことから、実施されなかった。

### 5.2.1 ラット 13 週間経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（CTD 4.2.3.2-1：試験番号 ████████）

雌雄ラットに本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8%（投与量：0.1、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/日）又は基剤を 1 日 2 回 13 週間経皮投与し、本剤 0.8%群及び基剤群について、4 週間休薬後の回復性を検討した。雄 0.5 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、雌雄 8.0 mg/kg/日群で肺重量の高値が認められた。本剤群及び基剤群のいずれにおいても肺胞マクロファージの集簇が認められ、雄 2.0 mg/kg/日以上以上の群及び雌 8.0 mg/kg/日群でその程度の増強が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。無毒性量は、雄で 0.1 mg/kg/日、雌で 2.0 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.2 ヘアレスラット 13 週間経皮投与毒性試験及び 7 週間回復性試験（CTD 4.2.3.2-2：試験番号 ████████）

雌雄ヘアレスラットに本剤 0.05、0.2 及び 0.8%（投与量：0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/日）又は基剤を 1 日 2 回 13 週間経皮投与し、本剤 0.8%群及び基剤群について、7 週間休薬後の回復性を検討した。

雌雄 0.5 mg/kg/日以上以上の群で肺重量の高値又は高値傾向、腸間膜リンパ節の泡沫状マクロファージ増加、肺胞マクロファージの集簇、雄 0.5 mg/kg/日以上以上の群で血中 ALT の高値、雄 0.5 mg/kg/日以上以上の群及び雌 2.0 mg/kg/日以上以上の群で好中球数の高値又は高値傾向、雌雄 2.0 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、好中球数比の高値又は高値傾向、網赤血球数及び血小板数の高値、リンパ球比及び好酸球比の低値又は低値傾向、副腎重量の高値、血中アルブミン及び A/G 比の低値又は低値傾向、雄 2.0 mg/kg/日以上以上の群及び雌 8.0 mg/kg/日群で摂餌量の低値、雌雄 8.0 mg/kg/日群で APTT の延長、顎下リンパ節の泡沫状マクロファージ及びラッセル小体の増加、胸腺のマクロファージ増加及び副腎球状帯の微細空胞増加、雄 8.0 mg/kg/日で全身の蒼白、暗赤褐色便、胸腺重量の低値、雌 8.0 mg/kg/日で卵巣重量の低値が認められた。本剤群及び基剤群のいずれにおいても投与部位である背部皮膚の被覆材周辺に創傷が認められ、雌

雄 8.0 mg/kg/日群で高頻度に認められた。休薬により体重の低値以外の変化はいずれも回復が認められた。無毒性量は 0.5 mg/kg/日未満と判断された。

### 5.2.3 サル 13 週間経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-3 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄サルに本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8% (投与量 : 0.05、0.25、1.0 及び 4.0 mg/kg/日) 又は基剤を 1 日 2 回 13 週間経皮投与し、本剤 0.8% 群及び基剤群について、4 週間休薬後の回復性を検討した。死亡例はなく、本剤に起因した異常は認められなかった。休薬後においても異常は認められなかった。無毒性量は 4.0 mg/kg/日と判断された。

### 5.2.4 サル 39 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄サルに本剤 0.05、0.2 及び 0.8% (投与量 : 0.25、1.0 及び 4.0 mg/kg/日) 又は基剤を 1 日 2 回 39 週間経皮投与した。4.0 mg/kg/日群の雄 1/4 例及び 1.0 mg/kg/日群の雌 1/4 例で、投与 32 週以降に軟便及び下痢が認められ、体重及び摂餌量の低値、自発運動減少、横臥位等が認められたため、切迫屠殺した。これらの動物では盲腸炎、結腸炎又は直腸炎が認められ、雌では盲腸及び結腸に多量のガスが貯留・拡張し、この物理的圧迫に起因すると考えられる消化管の変化(うっ血、線維素様血栓、出血、並びに粘膜上皮の単細胞壊死及び剥離等)も認められたことから、ストレスにより腸内細菌叢が変化し大腸炎が発現したことで、軟便・下痢に伴う脱水及び栄養不良等が生じ、全身状態の悪化を引き起こしたと申請者は説明している。生存例では、雌雄 1.0 mg/kg/日以上群で軟便、雄 4.0 mg/kg/日群で尿蛋白の高値及び雌 4.0 mg/kg/日群でプロトロンビン時間の短縮が認められた。無毒性量は 0.25 mg/kg/日と判断された。

## 5.3 がん原性試験

### 5.3.1 マウス中期皮膚発がん原性試験 (CTD 4.2.3.4-2 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄マウスの背部皮膚に DMBA を 1 回塗布した 1 週間後から、本剤 0.2 及び 0.8% (投与量 : 0.03 及び 0.12 mg/kg)、基剤又は TPA 4 µg (陽性対照) を 1 日 1 回 19 週間背部皮膚に経皮投与した。その結果、TPA 群では全ての被験動物で皮膚腫瘍が認められた一方、本剤群及び基剤群のいずれにも皮膚腫瘍は認められず、本剤はマウス皮膚に対し発がん促進作用を示さなかった。

## 5.4 幼若ラット毒性試験

### 5.4.1 幼若ラット 4 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-1 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄の幼若ラット (22 日齢) に本剤 0.01、0.05、0.2 及び 0.8% (投与量 : 0.1、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/日) 又は基剤を 1 日 2 回 4 週間経皮投与した。雌雄 2.0 mg/kg/日以上群で血中 AST 及び ALT の高値又は高値傾向、肺泡マクロファージの集簇、雌 2.0 mg/kg/日以上群でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の高値、肺重量の高値、雌雄 8.0 mg/kg/日群で血小板数の低値及び胸腺重量の低値、雄 8.0 mg/kg/日群でヘマトクリット値の高値、胸腺のマクロファージ増加、雌 8.0 mg/kg/日群で好中球数比の高値及びリンパ球数比の低値が認められた。無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断された。

### 5.4.2 幼若ヘアレスラット 7 週間経皮投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄の幼若ヘアレスラット (22 日齢) に本剤 0.05、0.2 及び 0.8% (投与量 : 0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/日) 又は基剤を 1 日 2 回 7 週間経皮投与した。雌雄 0.5 mg/kg/日以上群で腸間膜リンパ節の泡沫状マクロファージ増加、脾臓の髓外造血亢進及び副腎球状帯の微細空胞化、雄 2.0 mg/kg/日以上群及び雌

0.5 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、胸腺のマクロファージ増加、雌雄 2.0 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の低値、血小板数の高値、白血球分類における数/比率の変動、血中アルブミン及び A/G 比の低値、雄 2.0 mg/kg/日以上以上の群及び雌 8.0 mg/kg/日群で腸間膜リンパ節皮質のリンパ球減少、雌 2.0 mg/kg/日以上以上の群で APTT の延長、雌雄 8.0 mg/kg/日群で網赤血球数の高値、血中総タンパクの低値等、顎下リンパ節の泡沫状マクロファージ増加、雌 8.0mg/kg/日群で膈開口遅延、胸腺皮質のリンパ球減少及び壊死が認められた。無毒性量は、雄で 0.5 mg/kg/日、雌で 0.5 mg/kg/日未満と判断された。

## 5.5 局所刺激性試験

### 5.5.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1 : 試験番号 ■■■■)

雄性ウサギの正常皮膚及び擦過皮膚に本剤 0.01、0.05 及び 0.2% (投与量 : 0.05、0.25 及び 1 mg) 又は基剤を経皮投与 (24 時間閉塞塗布) し、皮膚反応を評価した。その結果、塗布部位に紅斑及び浮腫は認められず、本剤は皮膚刺激性を示さなかった。

### 5.5.2 ウサギ眼一次刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-2 : 試験番号 ■■■■)

雄性ウサギの左眼に本剤 0.01、0.05 及び 0.2% (投与量 : 0.01、0.05 及び 0.2 mg) 又は基剤を滴下し、右眼は無処置とした。その結果、本剤群及び基剤群のいずれも軽度の眼刺激性が認められた。本剤群と基剤群における眼刺激性はほぼ同等であったことから、本剤群で認められた眼刺激性は基剤によるものと判断された。

### 5.5.3 最終製剤及びその劣化品を用いた局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-3 : 試験番号 ■■■■)

雄性ウサギの正常皮膚及び擦過皮膚に 0.2%最終製剤及び 0.2%最終製剤劣化品 ( 分解物 A ■■■%、 分解物 A 以外の類縁物質の合計 ■■■%) 又は基剤を 24 時間閉塞塗布し、皮膚反応を評価した。その結果、いずれも塗布部位に紅斑及び浮腫は認められず、最終製剤及びその劣化品は皮膚刺激性を示さなかった。

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 *in vitro* 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7-1 : 試験番号 ■■■■)

マウス胎児線維芽細胞由来 Balb/c 3T3 細胞株を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取込み試験により本剤の光毒性を評価した。その結果、紫外線 (UVA <5 J/cm<sup>2</sup>/50 分) 照射時及び非照射群時における細胞生存率に差がなく、本剤は光毒性を示さなかった。

### 5.6.2 モルモット皮膚感作性試験 (CTD 4.2.3.7-2 : 試験番号 ■■■■)

雄性モルモットを用いて Adjuvant and Patch Test 法 (Contact Dermatitis 7: 225-237, 1981) により皮膚感作性を評価した。Freund's complete adjuvant で一次感作、本剤 0.8% 又は基剤で二次感作した後、本剤 0.05、0.2 及び 0.8% 又は基剤で惹起処置を行った結果、本剤群及び基剤群いずれも皮膚反応は認められず、本剤は皮膚感作性を示さなかった。

### 5.6.3 モルモット光感作性試験 (CTD 4.2.3.7-3、4.2.3.7-4 及び 4.2.3.7-7 : 試験番号 ■■■■、■■■■ 及び ■■■■)

雄性モルモットを用いて、Adjuvant and Strip 法 (西日皮膚 42: 831-837, 1980) により皮膚光感作性を

評価した。本剤 0.8% 又は基剤で感作し、紫外線 (UVA  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ) を照射した後、本剤 0.05、及び 0.2% 又は基剤で惹起し、紫外線 (UVA  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ) を照射し光感作処置を行った。その結果、本剤 0.8% で感作し、本剤 0.05 及び 0.2% 又は基剤で惹起した場合、UVA 照射部位に紅斑が認められた。一方、惹起時に UVA を照射しなかった場合、基剤で感作した場合にはいずれの群でも紅斑は認められなかった。また、最終製剤を用いて同条件で検討を行ったところ、結果は同様であった。

また、adjuvant を用いない Kochever 法 (J Invest Dermatol 73: 144-146, 1979) により皮膚光感作性を評価した。その結果、本剤 0.8% で感作し、本剤 0.05 及び 0.2% 又は基剤で惹起した場合並びに無処置惹起 (UVA 照射のみ) の場合、UVA 照射部位に紅斑が認められた。一方、基剤で感作した場合にはいずれの群でも異常は認められなかった。

#### 5.6.4 本剤中の不純物に対する *in silico* (Q) SAR 解析による変異原性予測 (CTD 4.2.3.7-8 (参考): 試験番号 [REDACTED])

本剤中に存在が予想される分解生成物及びシロリムスの互変異性体である 10 個の類縁物質 (類縁物質 A、類縁物質 B1、類縁物質 B2、類縁物質 C、類縁物質 D、類縁物質 E、類縁物質 F1、類縁物質 F2、分解物 A、異性体 C) について、*in silico* (Q) SAR 解析 ([REDACTED]) により変異原性を予測した。いずれも警告構造は認められず、変異原性の懸念はないと判断された。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の毒性プロファイルについて以下のように説明している。

本剤の経皮投与毒性試験で認められた毒性所見は、シロリムスの経口投与毒性試験においても認められており (「ラパリムス錠 1mg 審査報告書 (平成 26 年 5 月 15 日)」参照)、経皮投与による新たな毒性所見は認められなかった。また、成熟ラットと幼若ラットの毒性プロファイルや無毒性量に大きな差異は認められず、小児において特異な事象が発現する可能性は低いと考える。

モルモット皮膚光感作性試験において、本剤感作後本剤による惹起がなくても UVA 照射により紅斑が認められたことから、本剤は光線過敏様の皮膚反応を誘発する可能性が示唆された。このように光抗原がないにもかかわらず光線過敏が起こる機序は不明であり、臨床試験で光線過敏様の皮膚反応を誘発する可能性は否定できなかったことから、実施した国内臨床試験では直射日光等による過度の紫外線曝露を避けるよう注意喚起を行った。その結果、国内臨床試験では光感作性や光線過敏に関連する有害事象は認められなかったことから、本剤使用中は直射日光等による過度の紫外線曝露を避けるよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。

機構は、今般提出された毒性試験成績から外用剤とすることによる新たな毒性の発現の可能性は低いと考える。また、本剤の添付文書において、直射日光又は日焼けランプ等による過度の紫外線曝露を避けるよう注意喚起することは必要と考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験ではいずれも基剤にエタノールを含むが一部の基剤の成分が異なる 2 種類の製剤が用いられ、国内第 I/II 相試験では [REDACTED] を基剤に含む製剤 a (本

剤濃度 0.05～0.2%) が、国内第 III 試験及び国内長期投与試験ではトリエタノールアミンを基剤に含む製剤 b (本剤濃度 0.2%) が用いられ、製剤 b が申請製剤とされた。

臨床試験におけるシロリムス未変化体の全血中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値は 0.1 ng/mL であった。また、ヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験におけるシロリムス未変化体の皮膚角質層中<sup>4)</sup>、皮膚角質層下皮膚中濃度及びレセプター中濃度は、いずれも LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値はそれぞれ 5 ng、0.01 ng/mg tissue 及び 0.05 ng/mL であった。

なお、製剤 a と製剤 b 間の生物学的同等性については、「局所皮膚適用製剤 (半固形製剤及び貼付剤) の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 22 年 11 月 1 日付け 薬食審査発 1101 第 1 号) による処方変更水準 C 水準に相当するためヒト皮膚を用いた *in vitro* 試験及び放出試験を実施し、生物学的同等性が示された。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 皮膚透過性の検討 (CTD 4.2.2.2-1 : 試験番号 ████████)

ヒト皮膚に、本剤濃度 0.2% の製剤 a 又は製剤 b を 4.4 mg/1.77 cm<sup>2</sup>、24 時間塗布した際の皮膚透過性について検討された。塗布後 24 時間の角質層中及び角質層下皮膚中における塗布量に対するシロリムス未変化体の割合は、製剤 a ではそれぞれ 2.3% 及び 0.34%、製剤 b ではそれぞれ 2.8% 及び 0.42% であった。また、皮膚を透過してレセプター液中へ到達したシロリムス未変化体の量は、いずれの製剤においても塗布後 24 時間後まで定量下限未満であった。

#### 6.2.2 国内第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 OSD-001-001 <2013 年 12 月～2014 年 7 月>)

試験の概略は 7.1 参照。

3 歳以上 65 歳未満の顔面皮膚病変 (血管線維腫及び局面、紅斑又は白斑) を有する日本人 TSC 患者 (目標症例数 36 例 : プラセボ群 12 例、本剤各群 8 例) を対象に、本剤の薬物動態が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.05%、0.1% 又は 0.2% を 1 日 2 回 12 週間病変部に塗布することとされた。なお、投与量は病変部 50 cm<sup>2</sup> あたり約 125 mg を目安とし、約 375 mg を上限とされた。

薬物動態について、本剤が投与された患者における全血中シロリムス未変化体濃度は表 8 のとおりであった。

表 8 全血中シロリムス未変化体濃度 (ng/mL)

本剤濃度 (%)	測定例数	開始日 (1時間値)	2週後 (トラフ値)	4週後 (トラフ値)	8週後 (トラフ値)	12週後 (トラフ値)	12週後 (1時間値)
0.05	8	NC	NC	NC	NC	0.1 <sup>a)</sup>	NC
0.1	8	NC	0.1 <sup>a)</sup>	NC	0.1 <sup>a)</sup>	0.1 <sup>d)</sup>	0.2 <sup>c)</sup>
0.2	8	NC	0.2 <sup>b)</sup>	0.2 <sup>c)</sup>	0.2 <sup>e)</sup>	0.2 <sup>e)</sup>	0.2 <sup>e)</sup>

平均値

NC : 全てのサンプルで定量下限値未満のため算出しなかった

a) 1 例の値、b) 2 例の平均値、c) 4 例の平均値、d) 3 例の平均値、e) 6 例の平均値

#### 6.2.3 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 NPC-12G-1 試験 <2015 年 12 月～2016 年 10 月>)

試験の概略は 7.2 参照。

<sup>4)</sup> 回収した角質層の重量が微量であったため定量せず、測定のためにメタノール抽出した液中濃度から抽出液全量 (回収した角質層全量) に含まれるシロリムスの総量を用いた

3歳以上の血管線維腫を有する日本人 TSC 患者（表 18）（目標症例数 60 例：各群 30 例）を対象に、本剤の薬物動態が検討された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.2% を 1 日 2 回 12 週間病変部に適量を塗布することとされた。なお、投与量は病変部 50 cm<sup>2</sup> あたり 125 mg を目安とし、年齢に応じて 1 日あたりの上限（5 歳以下 400 mg、6～11 歳 600 mg、12 歳以上 800 mg）が規定された。

薬物動態について、全血中シロリムス未変化体濃度は表 9 のとおりであった。

表 9 全血中シロリムス未変化体濃度 (ng/mL)

		ベースライン	投与開始 4 週後	投与開始 12 週後
全体	検出例数/測定例数	0/30 例	27/30 例	21/30 例
	中央値 [最小値, 最大値]	—	0.2 [0.1, 0.4]	0.2 [0.1, 0.5]
成人	検出例数/測定例数	0/17 例	15/17 例	11/17 例
	中央値 [最小値, 最大値]	—	0.2 [0.1, 0.4]	0.3 [0.1, 0.5]
小児	検出例数/測定例数	0/13 例	12/13 例	10/13 例
	中央値 [最小値, 最大値]	—	0.2 [0.1, 0.3]	0.2 [0.1, 0.4]

#### 6.2.4 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 NPC-12G-2 <2016 年 2 月～2017 年 11 月 (承認日まで継続中 (予定) ) >)

試験の概略は 7.3 参照。

国内第 III 相試験を終了した患者及び 3 歳以上の皮膚病変（血管線維腫、頭部局面又は頭部白斑）を有する TSC 患者（表 23）（目標症例数 80 例以上）を対象に、本剤の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本剤 0.2% を 1 日 2 回 52 週間病変部に適量を塗布することとされた。なお、投与量は病変部 50 cm<sup>2</sup> あたり 125 mg を目安とし、年齢に応じて 1 日あたりの上限（5 歳以下 400 mg、6～11 歳 600 mg、12 歳以上 800 mg）が規定された。

薬物動態について、全血中シロリムス未変化体濃度は表 10 のとおりであった。ベースラインでシロリムス未変化体が検出された患者 8 例はいずれも本剤新規投与例であった。

表 10 全血中シロリムス未変化体濃度 (ng/mL)

		ベースライン <sup>a)</sup>	投与開始 12 週後	投与開始 26 週後	投与開始 39 週後	投与開始 52 週後
全体	検出例数/測定例数	8/93 例	68/88 例	63/87 例	60/88 例	46/87 例
	中央値 [最小値, 最大値]	0.5 [0.2, 1.2]	0.2 [0.1, 3.3]	0.2 [0.1, 1.8]	0.2 [0.1, 1.8]	0.2 [0.1, 0.7]
成人	検出例数/測定例数	2/43 例	31/40 例	28/38 例	25/39 例	17/38 例
	中央値 [最小値, 最大値]	0.6 [0.3, 1.0]	0.2 [0.1, 3.3]	0.2 [0.1, 1.2]	0.2 [0.1, 0.9]	0.2 [0.1, 0.7]
小児	検出例数/測定例数	6/50 例	37/48 例	35/49 例	35/49 例	29/49 例
	中央値 [最小値, 最大値]	0.5 [0.2, 1.2]	0.2 [0.1, 1.3]	0.2 [0.1, 1.8]	0.2 [0.1, 1.8]	0.2 [0.1, 0.6]

a) 国内第 III 相試験からの移行例及び本剤新規投与例いずれも国内長期投与試験の本剤投与開始前に測定

#### 6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤を経皮投与したときの薬物動態について、以下のように説明した。

皮膚病変を有する日本人 TSC 患者を対象とした国内第 I/II 相試験では、本剤 0.05、0.1 及び 0.2% のいずれの群においても投与開始 2 週以降の全血中シロリムス未変化体濃度で経時的に増加する傾向は認められなかった。国内第 III 相試験においても、本剤 0.2% 群で投与開始 4 週及び 12 週後の全血中シロリムス未変化体濃度はほぼ同程度であり、国内長期投与試験においても長期投与により全血中シロリムス未変化体濃度が上昇する傾向は認められなかった。また、成人と小児で本剤塗布後の全血中シロリムス未変化体濃度が異なる傾向も認められなかった。

本剤と同じシロリムスを有効成分とする「ラパリムス錠 1 mg」は、リンパ脈管筋腫症に対して経口投与する場合、必要に応じて全血中シロリムストラフ濃度を測定し、5～15 ng/mL を治療濃度域の目安と

して投与量を調節することとされている（「ラパリムス錠 1mg」審査報告書〈平成 26 年 5 月 15 日〉参照）。皮膚病変を有する日本人 TSC 患者に本剤を経皮投与したときの全血中シロリムス未変化体濃度は、「ラパリムス錠 1mg」の治療濃度域と比較して非常に低いことから、現時点で本剤の使用に際し、血中シロリムス濃度の測定を義務付ける必要はないと考える。

他の経皮投与薬剤との薬物相互作用について、他の経皮投与薬剤と本剤を併用した際における本剤の経皮吸収に対する薬物相互作用を国内長期投与試験成績に基づき検討した。国内長期投与試験において 73% (69/94 例) の患者で顔面又は頭部に外用剤が併用されており、併用薬の内訳はステロイド製剤が 35% (33 例)、白色ワセリンが 34% (32 例)、ヘパリン類似物質が 29% (27 例)、抗菌薬等が 27% (25 例) 及びその他 28% (26 例) であった。これらの薬剤の併用の有無による全血中シロリムス未変化体濃度について検討した結果、いずれも全血中シロリムス未変化体濃度への影響は認められなかったことから、これらの外用剤が本剤の経皮吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、本剤塗布後に血中に移行したシロリムスとの薬物相互作用について、本剤塗布後の全血中シロリムス未変化体濃度は、相互作用が懸念される全血中シロリムス未変化体濃度よりも十分に低値を示したことから、「ラパリムス錠 1mg」の添付文書で併用注意と注意喚起されている薬剤に対して、現時点では本剤の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、現時点で本剤の使用に際して血中シロリムス濃度の測定を義務付ける必要はないと考える。また、「ラパリムス錠 1mg」の添付文書で併用注意と注意喚起されている薬剤に対して、現時点では本剤の添付文書で注意喚起する必要はないと考える（mTOR 阻害剤との併用時の安全性等については、7.R.6 参照）。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、TSC 患者を対象とした国内第 I/II 相試験、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験が提出された（表 11）。

表 11 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群 (投与例数)	主な有効性評価項目
第 I/II 相	OSD-001-001 (医師主導治験)	顔面皮膚病変 (血管線維腫 及び局面、紅 斑又は白斑) を有する TSC 患者	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ：12 例 (成人、小児各 6 例) 本剤 0.05%：8 例 (成人、小児各 4 例) 本剤 0.1%：8 例 (成人、小児各 4 例) 本剤 0.2%：8 例 (成人、小児各 4 例)	投与開始 12 週間における合成変数 (評価対象 3 腫瘍の体積及び紅色調の改善度スコアの和)
第 III 相	NPC-12G-1	血管線維腫を 有する TSC 患 者	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ：32 例 (成人 18 例、小児 14 例) 本剤 0.2%：30 例 (成人 17 例、小児 13 例)	中央写真判定による投与開始 12 週間後における血管線維腫の改善度
第 III 相	NPC-12G-2	血管線維腫、 頭部局面又は 頭部白斑を有 する TSC 患者	非盲検 非対照	52 週間	本剤 0.2%：94 例 (成人 44 例、小児 50 例) 移行例：62 例 本剤新規投与例：32 例	中央写真判定による各時期における血管線維腫の改善度

### 7.1 国内第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1：試験番号 OSD-001-001 <2013 年 12 月～2014 年 7 月>)

3 歳以上 65 歳未満の顔面皮膚病変 (血管線維腫及び局面、紅斑又は白斑) を有する TSC 患者 (表 12) (目標症例数 36 例：プラセボ群 12 例〈成人及び小児各 6 例〉、本剤群各 8 例〈成人及び小児各 4 例〉) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、単施設無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

表 12 主な選択基準

- ・TSC 治療ガイドライン 2008 の診断基準により確定診断された患者
- ・顔面に血管線維腫の孤立性丘疹（長径が 2 mm 以上で、紅色調の評価値が 2 以上<sup>a)</sup>）を少なくとも 3 カ所以上認める患者

a) 評価値 2 : PANTONE COLOR BRIDGE Coated 486C と同じ又はそれより淡い

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.05%、0.1%又は 0.2%を 1 日 2 回 12 週間病変部に適量を塗布することとされた。なお、投与量は病変部 50 cm<sup>2</sup>あたり 125 mg を目安とし、1 日 375 mg が上限とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 12 週間における合成変数（評価対象 3 腫瘍の体積及び紅色調の改善度スコアの和）（表 13）」の分布は表 14 のとおりであり、プラセボ群と比較して全ての本剤群で統計学的に有意な改善が認められた（表 15、本剤 0.05%群 p=0.011、本剤 0.1%群 p=0.028、本剤 0.2%群 p<0.001、Shirley-Williams 検定による多重性の調整、有意水準片側 5%）。

表 13 合成変数（評価対象 3 腫瘍の体積及び紅色調の改善度スコアの和）の定義

対象小腫瘍 対象小腫瘍の体積の改善度スコア	長径が 2 mm 以上かつ紅色調を有する孤立性丘疹のうち、大きい順に、また離れた部位 3 カ所を選択した塗布前後の腫瘍の体積変化を 5 段階で分類  腫瘍の体積＝長径×短径×短径／2 腫瘍の体積の積和比（%）＝（1-12 週後の対象小腫瘍 3 つの体積の積和／ベースラインの対象小腫瘍 3 つの体積の積和）×100  -1.0：増悪（積和比で 20%以上の増大） 0：不変（積和比で±20%未満の変化） 0.5：軽度改善（積和比で 20～50%の縮小） 1.0：中等度改善（積和比で 50～80%の縮小） 2.0：著明改善（積和比で 80%以上の縮小）
対象小腫瘍の紅色調の改善度スコア	各腫瘍における紅色調を 1～6 点でスコア化し（評価値）、塗布前後の腫瘍の色調の改善度を 5 段階で分類 -1.0：増悪（評価値の和の変化量が-12～-3） 0：不変（評価値の和の変化量が-2～2） 0.5：軽度改善（評価値の和の変化量が 3～5） 1.0：中等度改善（評価値の和の変化量が 6～8） 2.0：著明改善（評価値の和の変化量が 9 以上）
合成変数	対象小腫瘍の体積の改善度スコア＋紅色調の改善度スコア

表 14 投与開始 12 週間における合成変数の分布（FAS）

投与群	合成変数値												
	-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
プラセボ群 (12 例)	1	0	3	0	2	2	1	2	0	1	0	0	0
本剤 0.05%群 (8 例)	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	2	0	0
本剤 0.1%群 (8 例)	0	0	0	0	1	1	3	2	1	0	0	0	0
本剤 0.2%群 (8 例)	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	2	0	0

表 15 投与開始 12 週間における合成変数（FAS）

	棄却限界値	Z	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群 (12 例)	—	—	—
本剤 0.05%群 (8 例)	1.645	2.297	0.011
本剤 0.1%群 (8 例)	1.716	1.968	0.028
本剤 0.2%群 (8 例)	1.739	3.343	<0.001

a) 高用量群からの下降手順による Shirley-Williams 検定、有意水準片側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 58.3%（7/12 例）、本剤 0.05%群 75.0%（6/8 例）、本剤 0.1%群 87.5%（7/8 例）及び本剤 0.2%群 87.5%（7/8 例）に、副作用はプラセボ群 25.0%（3/12 例）、本剤 0.05%群 37.5%（3/8 例）、本剤 0.1%群 50.0%（4/8 例）及び本剤 0.2%群 87.5%（7/8 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (12 例)	本剤 0.05%群 (8 例)	本剤 0.1%群 (8 例)	本剤 0.2%群 (8 例)
全有害事象	58.3 (7)	75.0 (6)	87.5 (7)	87.5 (7)
皮膚乾燥	8.3 (1)	37.5 (3)	37.5 (3)	50.0 (4)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	37.5 (3)
鼻咽頭炎	16.7 (2)	37.5 (3)	25.0 (2)	12.5 (1)
適用部位刺激感	16.7 (2)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 17 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (12 例)	本剤 0.05%群 (8 例)	本剤 0.1%群 (8 例)	本剤 0.2%群 (8 例)
全副作用	25.0 (3)	37.5 (3)	50.0 (4)	87.5 (7)
皮膚乾燥	8.3 (1)	37.5 (3)	37.5 (3)	50.0 (4)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
適用部位刺激感	16.7 (2)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で「てんかん」1 例及び本剤 0.2%群で「気胸」1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

## 7.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 NPC-12G-1 <2015 年 12 月～2016 年 10 月>)

3 歳以上の血管線維腫を有する TSC 患者 (表 18) (目標症例数 60 例 : 各群 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 9 施設で実施された。

表 18 主な選択基準

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 結節性硬化症の診断基準 (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 の診断基準) により確定診断された患者</li> <li>・ 顔面に血管線維腫の丘疹 (長径が 2 mm 以上で、紅色調を有するもの) を 3 カ所以上認める患者</li> </ul> |
|---|

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.2%を 1 日 2 回 12 週間病変部に適量を塗布することとされた。なお、投与量は病変部 50 cm<sup>2</sup>あたり 125 mg を目安とし、年齢に応じて 1 日あたりの上限 (5 歳以下 400 mg、6～11 歳 600 mg、12 歳以上 800 mg) が規定された。各年齢区分の標準的な体格 (体表面積) から大きく逸脱する場合は、体表面積に応じた塗布上限 (体表面積 0.8 m<sup>2</sup>未満 400 mg、0.8 m<sup>2</sup>以上 1.3 m<sup>2</sup>未満 600 mg、1.3 m<sup>2</sup>以上 800 mg) が設定された。

ランダムに割り付けられた 62 例 (プラセボ群 32 例 <成人 18 例及び小児 14 例>、本剤群 30 例 <成人 17 例及び小児 13 例>) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例はいずれの群もなかった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 12 週間における中央写真判定による血管線維腫の改善度 (表 19)」は表 20 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001、Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5%)。

表 19 血管線維腫の改善度の判定基準

腫瘍の大きさ及び紅色調に基づき 6 段階で評価	
著明改善	ベースライン時の病変範囲の約 75%以上で腫瘍の縮小や平坦化、又は消失が認められる。 ベースライン時の病変範囲の約 50~75%で赤みが大幅に薄くなる <sup>a)</sup> 、又は正常部とほぼ同程度の色調になる。
改善	ベースライン時の病変範囲の約 50~75%で腫瘍の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる <sup>b)</sup> 。 又は、ベースライン時の病変範囲の約 25~50%で腫瘍が消失して赤みが大幅に薄くなる <sup>a)</sup> 。
やや改善	ベースライン時の病変範囲の約 25~50%で腫瘍の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる <sup>b)</sup> 。 又は、ベースライン時の病変範囲の約 50~75%で赤みがやや薄くなる <sup>c)</sup> 。
不変	腫瘍の状態や赤みに明確な変化が認められない。
やや悪化	ベースライン時の病変範囲の約 25~50%で腫瘍の増大や新生が認められ、赤みが濃くなる <sup>b)</sup> 。 又は、ベースライン時の病変範囲の約 50~75%で赤みがやや濃くなる <sup>c)</sup> 。
悪化	ベースライン時の病変範囲の約 50~75%で腫瘍の増大や新生、又はベースライン時の病変範囲の約 25~50%で腫瘍の大幅な増大が認められ、赤みが濃くなる <sup>b)</sup> 。 若しくはそれ以上の悪化が認められる。

- a) 大幅に薄くなる：PANTONE 色見本に基づく紅色調の状態の 3 段階以上の変化  
 b) 薄くなる／濃くなる：PANTONE 色見本に基づく紅色調の状態の 2 段階の変化  
 c) やや薄くなる／やや濃くなる：PANTONE 色見本に基づく紅色調の状態の 1 段階の変化

表 20 投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度 (FAS)

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	p 値 <sup>a)</sup>
プラセボ群 (32 例)	0 (0)	0 (0)	15.6 (5)	81.3 (26)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)	<0.001
本剤 0.2%群 (30 例)	16.7 (5)	43.3 (13)	36.7 (11)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

全体に占める割合% (例数)

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 68.8% (22/32 例) 及び本剤群 90.0% (27/30 例) に、副作用はプラセボ群 46.9% (15/32 例) 及び本剤群 73.3% (22/30 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (32 例)	本剤 0.2%群 (30 例)
全有害事象	68.8 (22)	90.0 (27)
適用部位刺激感	28.1 (9)	36.7 (11)
皮膚乾燥	12.5 (4)	36.7 (11)
そう痒症	12.5 (4)	23.3 (7)
インフルエンザ	0 (0)	10.0 (3)
ざ瘡	0 (0)	6.7 (2)
鼻咽頭炎	9.4 (3)	3.3 (1)
眼刺激	6.3 (2)	3.3 (1)
口内炎	6.3 (2)	3.3 (1)
上気道の炎症	6.3 (2)	0 (0)
皮膚擦過傷	6.3 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (32 例)	本剤 0.2%群 (30 例)
全副作用	46.9 (15)	73.3 (22)
適用部位刺激感	28.1 (9)	36.7 (11)
皮膚乾燥	12.5 (4)	36.7 (11)
そう痒症	12.5 (4)	16.7 (5)
ざ瘡	0 (0)	6.7 (2)
眼刺激	6.3 (2)	3.3 (1)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、本剤群で「急性膵炎・胃出血」1例が認められ、「胃出血」は本剤との因果関係は否定されたが「急性膵炎」は副作用とされた。いずれも転帰は回復であった。

### 7.3 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 NPC-12G-2 <2016年2月～2017年11月（承認日まで継続中（予定））>）

国内第Ⅲ相試験を終了した患者及び3歳以上の皮膚病変（血管線維腫、頭部局面又は頭部白斑）を有するTSC患者（表23）（目標症例数80例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内10施設で実施された。

表 23 主な選択・除外基準

<p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 結節性硬化症の診断基準（International Tuberosus Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 の診断基準）により確定診断された患者</li> <li>・ 頭部に TSC に伴う血管線維腫、白斑、局面のいずれかの病変がある患者</li> <li>・ 治験責任医師等により、本剤の使用又は使用継続が妥当と判断された患者</li> </ul> <p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内第Ⅲ相試験を中止の申し出（同意の撤回）により中止した患者</li> </ul>
---

用法・用量は、本剤0.2%を1日2回52週間病変部に適量を塗布することとされた。なお、投与量は病変部50cm<sup>2</sup>あたり125mgを目安とし、年齢に応じて1日あたりの上限（5歳以下400mg、6～11歳600mg、12歳以上800mg）が規定された。各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する場合は、体表面積に応じた塗布量の上限（体表面積0.8m<sup>2</sup>未満400mg、0.8m<sup>2</sup>以上1.3m<sup>2</sup>未満600mg、1.3m<sup>2</sup>以上800mg）が設定された。有害事象が認められ、治験責任医師等が用法・用量の調整が必要と判断した場合は、1日1回（就寝前）への減量が可能とされ、減量後の再増量等の調整も治験責任医師等の判断で適宜可能とされた。

本試験に組み入れられた94例（第Ⅲ相試験からの移行例62例〈プラセボ群32例及び本剤群30例〉、本剤新規投与例32例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった2例を除いた92例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は5例であり、中止理由の内訳は「患者又はその代諾者から中止の申し出」4例、「有害事象」1例であった。

有効性について、「投与開始52週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度（表19）」は表24のとおりであった。なお、血管線維腫のベースライン時の腫瘤の大きさ及び紅色調は第Ⅲ相試験からの移行例及び本剤新規投与例いずれも長期投与試験の本剤投与開始前に測定された。

表 24 投与開始52週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度（FAS）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
全体（65例）	20.0（13）	55.4（36）	23.1（15）	1.5（1）	0（0）	0（0）	0（0）
本剤新規投与例（24例）	20.8（5）	54.2（13）	25.0（6）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
国内第Ⅲ相試験からの移行例（41例） <sup>a)</sup>	プラセボ群（21例）	33.3（7）	52.4（11）	14.3（3）	0（0）	0（0）	0（0）
	本剤0.2%群（20例）	5.0（1）	60.0（12）	30.0（6）	5.0（1）	0（0）	0（0）

全体に占める割合%（例数）

安全性について、有害事象は96.8%（91/94例）、副作用は72.3%（68/94例）に認められ、全体で5.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表25及び表26のとおりであった。

表 25 全体で 5.0%以上に認められた有害事象

	本剤新規投与例 (32 例)	第 III 相試験からの移行例 (62 例)		全体 (94 例)
		プラセボ群 (32 例)	本剤 0.2%群 (30 例)	
全有害事象	100 (32)	96.9 (31)	93.3 (28)	96.8 (91)
上咽頭炎	43.8 (14)	40.6 (13)	43.3 (13)	42.6 (40)
皮膚乾燥	28.1 (9)	37.5 (12)	26.7 (8)	30.9 (29)
適用部位刺激感	31.3 (10)	34.4 (11)	20.0 (6)	28.7 (27)
ざ瘡	15.6 (5)	21.9 (7)	33.3 (10)	23.4 (22)
インフルエンザ	15.6 (5)	3.1 (1)	16.7 (5)	11.7 (11)
接触皮膚炎	12.5 (4)	18.8 (6)	3.3 (1)	11.7 (11)
湿疹	12.5 (4)	15.6 (5)	6.7 (2)	11.7 (11)
口内炎	9.4 (3)	0 (0)	23.3 (7)	10.6 (10)
そう痒症	3.1 (1)	15.6 (5)	10.0 (3)	9.6 (9)
紅斑	3.1 (1)	15.6 (5)	10.0 (3)	9.6 (9)
毛包炎	6.3 (2)	12.5 (4)	6.7 (2)	8.5 (8)
ざ瘡様皮膚炎	9.4 (3)	9.4 (3)	6.7 (2)	8.5 (8)
皮膚擦過傷	3.1 (1)	9.4 (3)	10.0 (3)	7.4 (7)
眼刺激	9.4 (3)	6.3 (2)	6.7 (2)	7.4 (7)
蕁麻疹	12.5 (4)	6.3 (2)	0 (0)	6.4 (6)
口角口唇炎	6.3 (2)	12.5 (4)	0 (0)	6.4 (6)
胃腸炎	9.4 (3)	6.3 (2)	3.3 (1)	6.4 (6)
節足動物刺傷	9.4 (3)	3.1 (1)	3.3 (1)	5.3 (5)
発熱	9.4 (3)	3.1 (1)	3.3 (1)	5.3 (5)
てんかん	3.1 (1)	9.4 (3)	3.3 (1)	5.3 (5)
上気道の炎症	3.1 (1)	6.3 (2)	6.7 (2)	5.3 (5)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合% (発現例数)

表 26 全体で 5.0%以上に認められた副作用

	本剤新規投与例 (32 例)	第 III 相試験からの移行例 (62 例)		全体 (94 例)
		プラセボ群 (32 例)	本剤 0.2%群 (30 例)	
全副作用	71.9 (23)	75.0 (24)	70.0 (21)	72.3 (68)
適用部位刺激感	31.3 (10)	34.4 (11)	20.0 (6)	28.7 (27)
皮膚乾燥	25.0 (8)	25.0 (8)	26.7 (8)	25.5 (24)
ざ瘡	6.3 (2)	12.5 (4)	20.0 (6)	12.8 (12)
そう痒症	3.1 (1)	12.5 (4)	10.0 (3)	8.5 (8)
眼刺激	9.4 (3)	6.3 (2)	6.7 (2)	7.4 (7)
ざ瘡様皮膚炎	9.4 (3)	6.3 (2)	3.3 (1)	6.4 (6)
紅斑	3.1 (1)	12.5 (4)	3.3 (1)	6.4 (6)
接触皮膚炎	9.4 (3)	3.1 (1)	3.3 (1)	5.3 (5)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7.4% (7/94 例: 「脳梁離断・誤った投与経路」、「脳梁離断」、「気胸」、「治療的塞栓術」、「マイコプラズマ性肺炎」、「痙攣発作」及び「脳浮腫」各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 2.1% (2/94 例: 「眼刺激・紅斑」及び「接触皮膚炎」各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~7.R.1.5 の検討及び確認から、TSC に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は国内第 III 相試験の主要評価項目の設定理由について以下のように説明している。

国内第 I/II 相試験では、血管線維腫の縮小に加え、腫瘍の紅色調も評価した。これは、腫瘍の紅色調は血管拡張や血管増生の程度の指標となり、また、紅色調が強い場合は患者の QOL を低下させる要因にもなるからである。したがって、腫瘍の体積と紅色調を合わせて評価する指標が適切と考え、評価対象 3 腫瘍の体積及び紅色調の改善度スコアの和を指標とすることとした。また、国内第 I/II 相試験に先立って実施された臨床研究において TSC 患者に対して 0.2%のシロリムス外用剤<sup>5)</sup>を 1 日 2 回 12 週間投与することで血管線維腫の紅色調の変化及び丘疹サイズの縮小等が認められたこと (Br J Dermatol 165: 912-916, 2011、Br J Dermatol 169: 1314-1318, 2013) から、評価時期を投与開始 12 週後と設定した。国内第 I/II 相試験における主要評価項目である「投与開始 12 週後における合成変数 (評価対象 3 腫瘍の体積及び紅色調の改善度スコアの和)」は表 14 のとおりであり、いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (本剤 0.05%群  $p=0.011$ 、本剤 0.1%群  $p=0.028$ 、本剤 0.2%群  $p<0.001$ 、Shirley-Williams 検定、有意水準片側 5%)。

国内第 III 相試験においても血管線維腫の評価に際しては腫瘍の縮小及び腫瘍の紅色調の改善が臨床的に重要と考え、国内第 I/II 相試験の結果も踏まえて評価方法を検討した。血管線維腫は多様な症状を呈することもあり、その重症度や臨床評価に関して確立した基準は存在しない。多施設共同治験において評価者間のばらつきを防止し、多様な症状を可能な限り客観的に評価するためには、腫瘍の大きさと紅色調に基づく一定の判定基準を設定した上で、画像 (写真) を中央判定により評価することが妥当と考え、国内第 III 相試験の主要評価項目を「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度 (表 19)」と設定した。「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度 (表 19)」は表 20 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ( $p<0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定、有意水準両側 5%)。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験における対象患者及び主要評価項目の設定に関する申請者の説明に特段問題はない。国内第 III 相試験において、主要評価項目である「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度」で本剤群とプラセボ群に有意差が認められたことから (表 20)、本剤の有効性は示された。

### 7.R.1.2 副次評価項目について

国内第 III 相試験における副次評価項目である「投与 12 週後の中央写真判定による血管線維腫の改善率 (改善又は著明改善の患者割合) (FAS)」はプラセボ群 0% (0/32 例) 及び本剤群 60.0% (18/30 例) であり、本剤群はプラセボ群に比べ高かった。

国内第 III 相試験の「投与開始 12 週後における治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」は表 27 のとおりであり、治験責任医師等による判定においても本剤群でプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。

---

<sup>5)</sup> シロリムス錠剤 (Rapamune、国内未販売) を粉碎シゲル製剤又は軟膏製剤として調製。賦形剤等の影響で 0.2%が製造可能な最高濃度であった

表 27 投与開始 12 週後における治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度 (FAS)

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
プラセボ群 (32 例)	3.1 (1)	3.1 (1)	25.0 (8)	68.8 (22)	0 (0)	0 (0)
本剤 0.2% 群 (30 例)	10.0 (3)	13.3 (4)	46.7 (14)	30.0 (9)	0 (0)	0 (0)

全体に占める割合% (例数)

国内第 III 相試験における投与開始 12 週後における中央写真判定による「血管線維腫の大きさ」及び「紅色調の改善度」は表 28 のとおりであり、いずれも本剤群はプラセボ群に比べ改善する傾向が認められた。

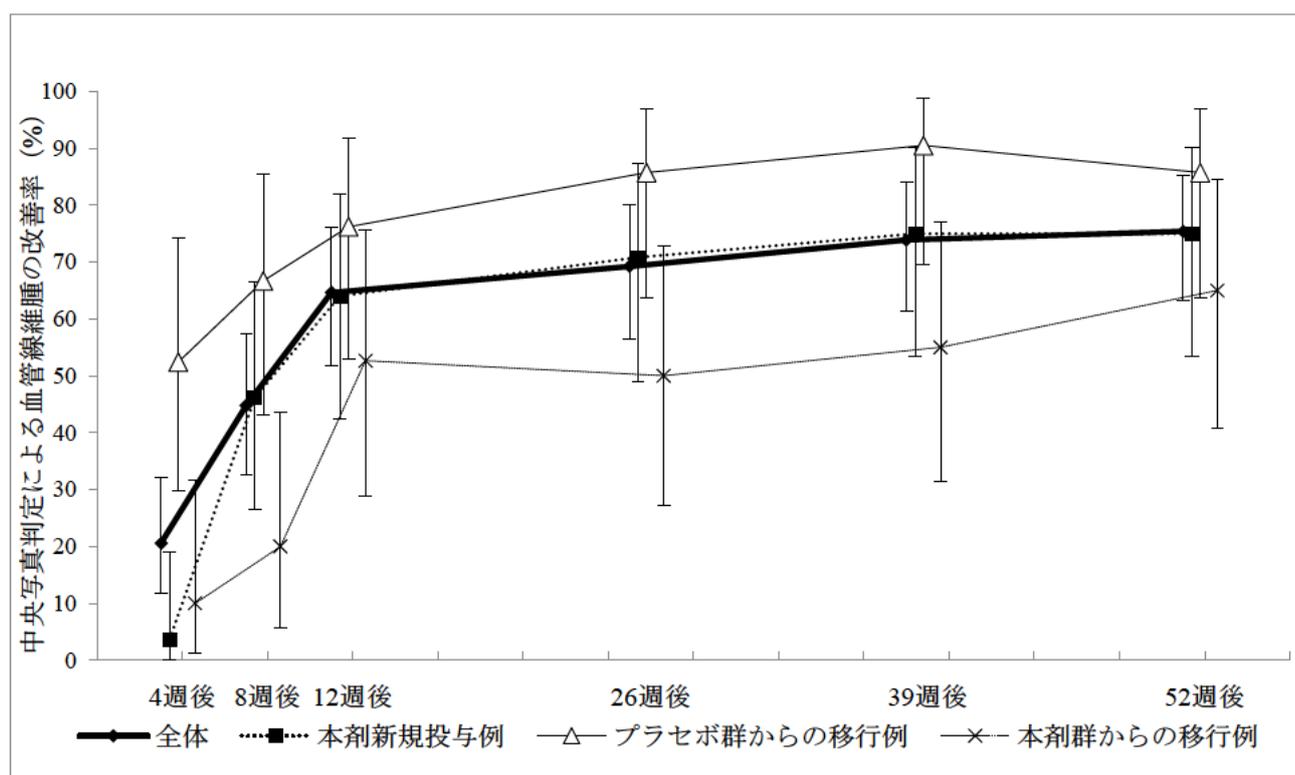
表 28 投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度 (FAS)

	投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
腫瘍の大きさ	プラセボ群 (32 例)	0 (0)	3.1 (1)	6.3 (2)	87.5 (28)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)
	本剤 0.2% 群 (30 例)	16.7 (5)	43.3 (13)	33.3 (10)	6.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腫瘍の紅色調	プラセボ群 (32 例)	0 (0)	0 (0)	9.4 (3)	87.5 (28)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)
	本剤 0.2% 群 (30 例)	6.7 (2)	33.3 (10)	40.0 (12)	20.0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

全体に占める割合% (例数)

### 7.R.1.3 長期投与時の有効性について

長期投与試験における中央写真判定による血管線維腫の改善率（「改善」又は「著明改善」の患者割合）の推移は図 1 のとおりであり、投与開始 12 週以降においても一定の効果が維持されることが確認された。



評価時点 (週)	4	8	12	26	39	52
全体 (例)	68	67	65	65	65	65
本剤新規投与例 (例)	27	26	25	24	24	24
プラセボ群からの移行例 (例)	21	21	21	21	21	21
本剤群からの移行例 (例)	20	20	19	20	20	20

図 1 投与開始 52 週後までの中央写真判定による血管線維腫の改善率 (95%信頼区間) の推移 (長期投与試験、FAS)

### 7.R.1.4 年齢別の有効性について

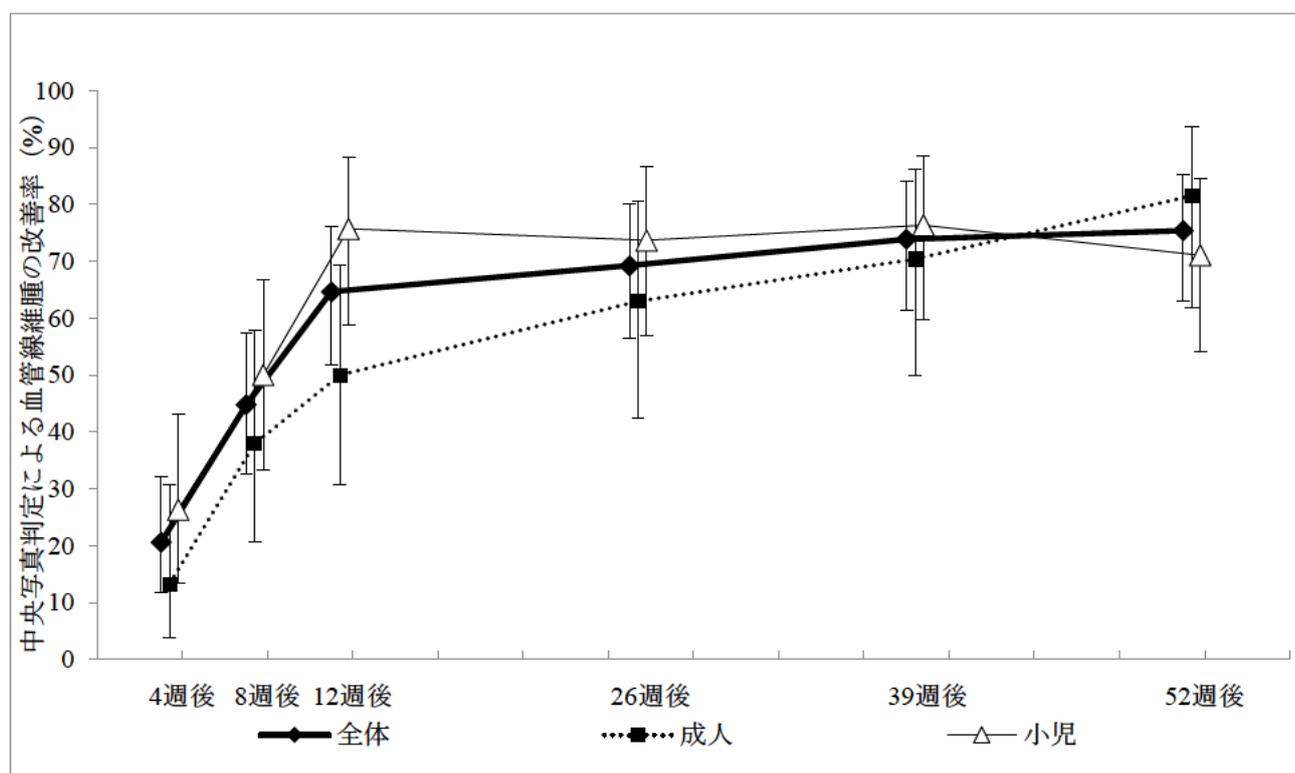
国内第Ⅲ相試験において、成人及び小児における「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度」は表 29 のとおりであり、成人及び小児いずれも本剤群でプラセボ群に比べ改善する傾向が認められた。

表 29 投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度 (FAS)

	投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	プラセボ群 (18 例)	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	83.3 (15)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)
	本剤 0.2% 群 (17 例)	17.6 (3)	23.5 (4)	58.8 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
小児	プラセボ群 (14 例)	0 (0)	0 (0)	21.4 (3)	78.6 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	本剤 0.2% 群 (13 例)	15.4 (2)	69.2 (9)	7.7 (1)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全体	プラセボ群 (32 例)	0 (0)	0 (0)	15.6 (5)	81.3 (26)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)
	本剤 0.2% 群 (30 例)	16.7 (5)	43.3 (13)	36.7 (11)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

全体に占める割合% (例数)

また、長期投与試験において、成人及び小児における中央写真判定による血管線維腫の改善率の推移は図 2 のとおりであり、成人及び小児はいずれも投与開始 12 週以降においても一定の効果が維持されることが確認された。



評価時点 (週)	4	8	12	26	39	52
全体 (例)	68	67	65	65	65	65
成人 (例)	30	29	28	27	27	27
小児 (例)	38	38	37	38	38	38

図 2 投与開始 52 週後までの中央写真判定による血管線維腫の改善率 (95%信頼区間) の推移 (長期投与試験、FAS)

機構は、成人及び小児患者いずれに対しても本剤の有効性は示されていることを確認した。

### 7.R.1.5 線維性頭部局面及び白斑に対する有効性について

申請者は、国内第 III 相試験における線維性頭部局面及び白斑に対する本剤の有効性について以下のように説明している。

国内第 III 相試験では、頭部の TSC に伴う皮膚病変で、血管線維腫と合併して認められることが多い線維性頭部局面と白斑に対しても本剤の有効性を検討した。

国内第 III 相試験における頭部局面の改善度（表 30）は表 31 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べ改善する傾向が認められた。

表 30 線維性頭部局面の改善度の判定基準

腫瘍の隆起に基づき 6 段階で評価	
著明改善	隆起が約 75%以上縮小する。
改善	隆起が約 50~75%縮小する。
やや改善	隆起が約 25~50%縮小する。
不変	隆起の程度に明確な変化が認められない。
やや悪化	隆起が約 25~50%増大する。
悪化	隆起が約 50%以上増大する。

表 31 投与開始 12 週後における中央写真判定による線維性頭部局面の改善度（国内第 III 相試験、FAS）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
プラセボ群 (16 例)	0 (0)	6.3 (1)	37.5 (6)	56.3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本剤 0.2%群 (13 例)	0 (0)	46.2 (6)	46.2 (6)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

全体に占める割合% (例数)

国内第 III 相試験における白斑の改善度（表 32）は表 33 のとおりであり、頭部に白斑を有する患者は 9 例（プラセボ群 5 例、本剤群 4 例）と少なく、限られた例数での検討であることに留意する必要があるが、本剤群はプラセボ群に比べ明らかな改善傾向は認められなかった。

表 32 白斑の改善度の判定基準

白斑の大きさや色調に基づき 6 段階で評価	
著明改善	正常部の皮膚とほぼ同程度の色調となる（正常部と区別しがたい）。大きさが約 75%以上縮小する。
改善	正常部の皮膚の色調に近づく（正常部と区別できる）。大きさが約 50~75%縮小する。
やや改善	正常部の皮膚の色調にやや近づく。大きさが約 25~50%縮小する。
不変	色調や大きさに明確な変化が認められない。
やや悪化	正常部の皮膚との色調の違いがやや明確になる。大きさが約 25~50%増大する。
悪化	正常部の皮膚との色調の違いが明確になる。大きさが約 50%以上増大する。

表 33 投与開始 12 週後における中央写真判定による白斑の改善度（国内第 III 相試験、FAS）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
プラセボ群 (5 例)	0 (0)	40.0 (2)	40.0 (2)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本剤 0.2%群 (4 例)	0 (0)	25.0 (1)	75.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

全体に占める割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において、線維性頭部局面に対する有効性は示唆されている一方、白斑に対する有効性は明確ではないと考える。本剤の投与対象として適切な病変については、7.R.4 の項で引き続き議論する。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討及び確認から、TSC 患者における本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、国内試験で検討された症例数は限られていることから、本剤の安全性については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.1 プラセボとの比較について

申請者は、プラセボと比較した本剤の安全性について、国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データに基づき以下のように説明している。

国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データにおける有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に比べ有害事象及び副作用の発現割合が高く、「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」が多く認められたが、それ以外の事象については臨床で大きな差異は認められなかった。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群「てんかん」1 例、本剤群「気胸」及び「急性膵炎・胃出血」各 1 例であり、本剤群の「急性膵炎」以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤群の「急性膵炎」1 例は副作用とされたものの転帰は回復であった。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の概要  
(国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データ)

	プラセボ群 (44 例)	本剤 0.2%群 (38 例)
有害事象	65.9 (29)	89.5 (34)
副作用	40.9 (18)	76.3 (29)
重篤な有害事象	2.3 (1)	5.3 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	11.4 (5)	39.5 (15)
適用部位刺激感	25.0 (11)	28.9 (11)
そう痒症	9.1 (4)	18.4 (7)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	10.5 (4)
インフルエンザ	2.3 (1)	7.9 (3)
鼻咽頭炎	11.4 (5)	5.3 (2)
口内炎	4.5 (2)	5.3 (2)
ざ瘡	0 (0)	5.3 (2)
眼刺激	4.5 (2)	2.6 (1)
てんかん	4.5 (2)	0 (0)
上気道の炎症	4.5 (2)	0 (0)
皮膚擦過傷	4.5 (2)	0 (0)
副鼻腔炎	4.5 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

機構は、国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、プラセボ群に比べ本剤群で「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」以外の有害事象の発現傾向に大きな違いは認められ

なかったことを確認した。本剤群で発現割合が高い傾向が認められた「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」を含む皮膚関連事象については、7.R.2.2の項で検討する。

### 7.R.2.2 皮膚関連事象について

申請者は、皮膚関連事象の発現状況について以下のように説明している。

国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験において、皮膚関連事象については、「皮膚および皮下組織障害 (SOC)」に該当する事象、発現部位が皮膚（口腔内を除く）である事象又は皮膚刺激症状に該当すると判断した事象のいずれかに該当するものと定義し、検討した。

国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、皮膚関連事象の発現状況は表 35 のとおりであった。本剤群ではプラセボ群と比較して「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」の発現割合が高く、ほとんどが副作用とされたものの、軽度又は中等度であり、投与中止することなく回復した。

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた皮膚関連事象の概要 (国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データ)

事象名	プラセボ群 (44 例)	本剤 0.2% 群 (38 例)
皮膚関連有害事象	50.0 (22)	84.2 (32)
皮膚乾燥	11.4 (5)	39.5 (15)
適用部位刺激感	25.0 (11)	28.9 (11)
そう痒症	9.1 (4)	18.4 (7)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	10.5 (4)
ざ瘡	0 (0)	5.3 (2)
眼刺激	4.5 (2)	2.6 (1)
皮膚擦過傷	4.5 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

機構は、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」以外に本剤群でプラセボ群に比べ発現割合が高い有害事象は認められなかったこと、「皮膚乾燥」、「そう痒症」及び「ざ瘡様皮膚炎」はいずれも軽度又は中等度であり投与中止することなく回復したことから、本剤による皮膚関連事象は臨床許容可能と考える。

### 7.R.2.3 長期投与時の有害事象の発現状況について

申請者は、本剤の長期投与時の安全性について以下のように説明している。

国内長期投与試験において、時期別の有害事象の発現割合は表 36 のとおりであり、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。また、皮膚関連事象は投与開始 12 週までの発現割合が高く、以降は増加する傾向はなかった。

表 36 時期別の有害事象の発現割合 (国内長期投与試験)

	1~12 週 (94 例)	13~26 週 (91 例)	27~39 週 (89 例)	40 週以上 (63 例)	全期間 (94 例)
全有害事象	78.7 (74)	72.5 (66)	44.9 (40)	38.1 (24)	96.8 (91)
皮膚関連事象	74.5 (70)	45.1 (41)	23.6 (21)	20.6 (13)	86.2 (81)
皮膚乾燥	21.3 (20)	5.5 (5)	6.7 (6)	1.6 (1)	29.8 (28)
そう痒症	6.4 (6)	1.1 (1)	0 (0)	3.2 (2)	9.6 (9)
ざ瘡様皮膚炎	3.2 (3)	5.5 (5)	1.1 (1)	1.6 (1)	9.6 (9)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合% (発現例数)

#### 7.R.2.4 成人と小児の有害事象の発現状況について

申請者は、小児における安全性について以下のように説明している。

国内第 I/II 相試験、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験には 3 歳以上の小児を組み入れて小児における安全性について検討した。国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、成人及び小児の有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、成人と比較して小児で「インフルエンザ」及び「鼻咽頭炎」の発現割合が高かったものの、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、成人と比較して小児で有害事象の重症度が高い傾向は認められなかった。

表 37 成人及び小児においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況  
(国内第 I/II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データ)

	小児 (37 例)		成人 (45 例)	
	プラセボ群 (20 例)	本剤 0.2%群 (17 例)	プラセボ群 (24 例)	本剤 0.2%群 (21 例)
有害事象	65.0 (13)	82.4 (14)	66.7 (16)	95.2 (20)
副作用	35.0 (7)	64.7 (11)	45.8 (11)	85.7 (18)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	9.5 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	10.0 (2)	41.2 (7)	12.5 (3)	38.1 (8)
適用部位刺激感	20.0 (4)	23.5 (4)	29.2 (7)	33.3 (7)
そう痒症	10.0 (2)	5.9 (1)	8.3 (2)	28.6 (6)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)	14.3 (3)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)
口内炎	0 (0)	5.9 (1)	8.3 (2)	4.8 (1)
インフルエンザ	0 (0)	17.6 (3)	4.2 (1)	0 (0)
鼻咽頭炎	20.0 (4)	11.8 (2)	4.2 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

また、国内長期投与試験における成人及び小児の有害事象の時期別の発現割合は表 38 のとおりであり、小児においても投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

表 38 成人及び小児の有害事象の時期別の発現割合 (国内長期投与試験)

	有害事象名	1~12 週 (50 例)	13~26 週 (49 例)	27~39 週 (49 例)	40 週以上 (35 例)	全期間 (50 例)
		小児	78.0 (39)	73.5 (36)	53.1 (26)	45.7 (16)
	皮膚関連事象	74.0 (37)	42.9 (21)	24.5 (12)	22.9 (8)	86.0 (43)
	皮膚乾燥	20.0 (10)	10.2 (5)	6.1 (3)	0 (0)	30.0 (15)
	そう痒症	4.0 (2)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	6.0 (3)
	ざ瘡様皮膚炎	2.0 (1)	6.1 (3)	2.0 (1)	2.9 (1)	10.0 (5)
成人	有害事象名	1~12 週 (44 例)	13~26 週 (42 例)	27~39 週 (40 例)	40 週以上 (28 例)	全期間 (44 例)
	全有害事象	79.5 (35)	71.4 (30)	35.0 (14)	28.6 (8)	95.5 (42)
	皮膚関連事象	75.0 (33)	47.6 (20)	22.5 (9)	17.9 (5)	86.4 (38)
	皮膚乾燥	22.7 (10)	0 (0)	7.5 (3)	3.6 (1)	29.5 (13)
	そう痒症	9.1 (4)	2.4 (1)	0 (0)	3.6 (1)	13.6 (6)
	ざ瘡様皮膚炎	4.5 (2)	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	9.1 (4)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合% (発現例数)

機構は、国内試験において 3 歳以上の小児を組み入れた結果、成人と比較して特定の有害事象が発現する傾向及び重症度が高い有害事象が発現する傾向は認められないことを確認した。なお、3 歳未満の小児に対しては使用経験がないことについて、本剤の添付文書で注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

TSC 患者は血管線維腫等の皮膚病変を小児期から発症し、一旦発症すると症状が継続又は進行する。TSC に伴う皮膚病変に対する治療について、国内外で承認された治療薬はなく、外科的切除やレーザー治療を中心とした侵襲性の高い治療法のみである（TSC 治療ガイドライン 2008）。

本剤は TSC に伴う皮膚病変に対する世界初の外用剤であり、臨床的意義は大きいと考える。

機構は、国内第 III 相試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、TSC に伴う血管線維腫等の皮膚病変に対する適応を有する薬剤は現時点ではないことから、本剤は TSC に伴う皮膚病変に対する新たな治療選択肢となると考える。

### 7.R.4 効能又は効果について

申請者は、本剤の投与対象について以下のように説明している。

TSC に伴う皮膚病変として代表的な症状は顔面に生じる血管線維腫であることから、国内第 III 相試験では顔面に血管線維腫を有する TSC 患者を対象とした。TSC のその他の皮膚病変としては、白斑、線維性頭部局面（又は前額線維性局面）、シャグリンパッチ（粒起革様皮）及び爪線維腫がある（TSC 治療ガイドライン 2008）。

国内第 III 相試験において TSC に伴う血管線維腫は本剤群でプラセボ群よりも統計学的に有意に改善することが示され、線維性頭部局面については本剤群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（7.R.1 参照）。また、TSC に伴うシャグリンパッチ及び爪線維腫は血管線維腫や線維性頭部局面と同様の過誤腫（腫瘍性皮膚病変）であり、発症機序は Hamartin/Tuberin 複合体の機能不全に伴う mTOR の恒常的な活性化に起因すると考えられていること（「結節性硬化症の診断と治療最前線」日本結節性硬化症学会編、診断と治療社、2016）、シロリムスを経口投与することで TSC に伴うシャグリンパッチ及び爪線維腫の著明な改善が報告されていること（Transplant Proc 41: 3677-3682, 2009、J Am Acad Dermatol 73: 802-808, 2015 等）から、本剤は TSC に伴うシャグリンパッチや爪線維腫に対しても効果が期待できると考える。

他方、TSC に伴う白斑はメラニン合成障害に起因する非腫瘍性皮膚病変である。TSC に伴う白斑の発症機序は明らかではないが、Hamartin/Tuberin 複合体の機能不全に伴うオートファジーやライソゾーム系の異常が関与していると考えられる（Arch Dermatol 148: 138-139, 2012）。国内第 I/II 相試験及び第 III 相試験では症例数が限られており、TSC に伴う白斑に対する有効性が十分検討できなかったが（7.R.1.5 参照）、国内長期投与試験における頭部白斑の改善率は投与開始 12 週時 31.3%（5/16 例）、26 週時 52.9%（9/17 例）、52 週時 76.5%（13/17 例）と経時的に上昇したこと、シロリムスで mTOR を阻害することによりメラニン形成に関与する各種酵素の活性が上昇することが報告されていること等（J Cell Physiol 205: 444-451, 2005）から、本剤により TSC 患者におけるメラニン合成障害が改善して、白斑の色調が正常に近づく可能性があると考えられる。また、シロリムスを経皮塗布することによって TSC に伴う白斑の改善が報告されていること（JAMA Dermatol 151: 722-730, 2015、Arch Dermatol 148: 138-139, 2012 等）から、TSC に伴う白斑に対する本剤の使用を否定すべき情報はなく、TSC に伴う白斑も本剤の投与対象とすることは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験成績において本剤の血管線維腫に対する有効性は示され、線維性頭部局面に対する有効性が示唆された。また、本剤の作用機序を考慮すると、シャグリンパッチや爪線維腫等の過誤腫に対しても効果は期待できると考えるものの、国内臨床試験において検討されていないことから、製造販売後調査等において有効性及び安全性について引き続き情報収集し検討する必要がある。TSCに伴う白斑については、TSCに起因する白斑に対して本剤が mTOR を阻害することで効果を発揮することを明確に示す非臨床データはなく、申請者が説明している発症機序の観点からの考察は推測の域に留まること、国内第 III 相試験において有効性及び安全性が明確に示されていないことから、現時点では本剤の投与対象として推奨できる根拠はない。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法及び用量について、以下のように説明している。

国内第 I/II 相試験に先立って実施された臨床研究において TSC 患者に対して 0.2%のシロリムス外用剤<sup>5)</sup>を1日2回12週間投与することで血管線維腫の紅色調の変化及び丘疹サイズの縮小等が認められたこと (Br J Dermatol 165: 912-916, 2011、Br J Dermatol 169: 1314-1318, 2013) から、国内第 I/II 相試験において本剤の濃度として 0.05%、0.1%及び 0.2%を設定し1日2回12週間塗布することとした。また、事前の検討から 50 cm<sup>2</sup> (両頬の面積に相当) あたり本剤 125 mg あれば過不足なく塗布できたことから、50 cm<sup>2</sup> あたり本剤 125 mg を目安に塗布することとした。その結果、全ての本剤群でプラセボ群と比較して血管線維腫の有意な改善が認められた。安全性について、本剤の濃度依存的に有害事象の発現割合が増加したものの、本剤 0.2%群で認められた有害事象は「気胸」1例を除きいずれも軽度又は中等度であり、臨床上許容可能と考えられた。また、成人と小児を比較して有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、国内第 III 相試験の用法及び用量は国内第 I/II 相試験に準じて成人及び小児いずれも本剤 0.2%を病変部 50 cm<sup>2</sup> あたり 125 mg を目安に1日2回12週間塗布とすることとした。また、塗布量が増えることにより本剤の血中濃度が高まる可能性が考えられたため、安全性を考慮して、治験薬の塗布部位は顔面と頭部の皮膚病変部に限定し、1日あたりの塗布上限量を年齢及び体表面積に応じて、5歳以下 (0.8 m<sup>2</sup> 未満) は 400 mg、6～11歳 (0.8 m<sup>2</sup> 以上 1.3 m<sup>2</sup> 未満) は 600 mg、12歳以上は 800 mg (1.3 m<sup>2</sup> 以上) と規定した。

国内第 III 相試験成績において、本剤群でプラセボ群に対する優越性が示され、安全性も臨床上許容可能であること、成人及び小児で有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、成人及び小児いずれについても国内第 III 相試験に準じて用法及び用量を設定することは妥当と考える。

なお、TSCに伴う皮膚病変は経時的に進行又は増加することから、症状の有無やその程度によって本剤の塗布範囲は変わると考えられる。症状に応じて投与量を増やした場合、皮膚局所での薬物濃度に影響はないと考えられるものの、血中移行量が増加して血中シロリムス濃度が高まることが想定される。しかしながら、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における本剤の平均投与量と血中濃度の関係から、1日あたりの塗布上限量が 1g 増加した場合でも、血中シロリムス濃度の増加は約 0.1～0.4 ng/mL に留まると推定されることから、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における塗布上限量を超えて使用された場合でも、血中シロリムス濃度の上昇は限定的であると考えられた。また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における1日あたりの平均投与量が塗布上限量を超えた患者 16例について、血中

シロリムス濃度が上昇する傾向は認められず、有害事象の発現割合が増加する傾向もなかった。したがって、本剤の投与量は皮膚病変の症状や程度などを考慮して適宜調整することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて設定することは特段問題ない。なお、国内第 III 相試験において塗布上限量を超えた症例は限られていることから、塗布上限量を超えて投与した際の安全性及び有効性が明確になっていない。したがって、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験と同様に、年齢及び体表面積に応じた塗布上限量の目安について、本剤の添付文書において注意喚起することが適切である。さらに本剤の不必要な曝露を避けるため、治療開始 12 週以内に症状の改善が認められない場合には使用を中止し、漫然と長期にわたり使用しないよう、本剤の添付文書において注意喚起することが適切である。

本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 mTOR 阻害剤との併用について

申請者は、mTOR 阻害剤を併用した際の本剤の安全性及び有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験では有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性を考慮して mTOR 阻害剤は併用禁止とされていたため、国内長期投与試験成績に基づいて mTOR 阻害剤（シロリムス経口製剤及びエベロリムス経口製剤）併用時の本剤の安全性及び有効性について検討した。国内長期投与試験において、有害事象の発現割合は、mTOR 阻害剤併用ありで 100%（14/14 例）、併用なしで 96.3%（77/80 例）であり、副作用の発現割合は、mTOR 阻害剤併用ありで 71.4%（10/14 例）、併用なしで 72.5%（58/80 例）であった。また、「投与開始 52 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善率」は mTOR 阻害剤併用ありで 55.6%（5/9 例）、併用なしで 78.6%（44/56 例）であった。国内長期投与試験で mTOR 阻害剤が併用されていた患者は限られていることに留意する必要があるものの、mTOR 阻害剤併用時の本剤の安全性及び有効性に臨床上大きな問題は認められなかった。本剤を経皮投与した際の血中シロリムス濃度は「ラパリムス錠 1mg」を経口投与したときと比較して非常に低いこと（6.R 参照）も考慮すると、現時点では本剤と mTOR 阻害剤併用時に臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、mTOR 阻害剤併用時の安全性及び有効性について現時点では特段問題ないことを確認した。ただし、国内長期投与試験において mTOR 阻害剤が併用されていた患者は限られていること、日常診療下において本剤と mTOR 阻害剤が併用される可能性が想定されることから、mTOR 阻害剤併用時における安全性及び有効性については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 39 のような使用成績調査を計画している。また、現在実施中である国内長期投与試験を承認取得以降は製造販売後臨床試験として本剤の承認日から販売開始日までの期間継続する予定である。

表 39 使用成績調査計画骨子 (案)

目的	皮膚病変を有する TSC 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	皮膚病変を有する TSC 患者
目標症例数	300 例
調査期間	4 年間 (登録期間: 3 年間)
観察期間	26 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景 (年齢、性別、罹患期間、TSC の臨床症状、合併症、既往歴等)</li> <li>・ 本剤投与状況 (投与期間、投与量)</li> <li>・ 前治療薬及び併用薬の状況 (前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路、投与期間等)</li> <li>・ 有効性</li> <li>・ 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等)</li> <li>・ 臨床検査</li> </ul>

機構は、国内臨床試験における症例数は極めて限られていること及び本剤は長期間の使用（間歇投与含む）が想定されることから、長期間の調査を行うことが適切と考える。また、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 小児における安全性及び有効性について
- ・ mTOR 阻害剤併用時の安全性及び有効性について

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守)

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はシロリムスを有効成分とする外用剤であり、結節性硬化症に伴う皮膚病変における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、更に検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名]	ラパリムスゲル 0.2%
[一 般 名]	シロリムス
[申 請 者]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 10 月 20 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・結節性硬化症（以下、「TSC」）に伴う皮膚病変のうち、シャグリンパッチ及び爪線維腫については国内臨床試験において有効性等の検討が行われていないこと、顔面よりも角質層の厚い背部等に好発するシャグリンパッチや軟骨様硬の腫瘤である爪線維腫においては本剤が十分吸収されず、十分な有効性が発揮できない可能性も現時点で考えられることから、白斑と同様に、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対しても本剤の有効性は確認されていない旨注意喚起することが適切である。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を承認申請された以下のとおりとすることを了承した。また、機構は、【用法及び用量】並びに添付文書の<効能又は効果に関連する使用上の注意>及び<用法及び用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【効能又は効果】

結節性硬化症に伴う皮膚病変

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

白斑、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する本剤の有効性は確認されていない。

#### 【用法及び用量】

通常、1 日 2 回、患部に適量を塗布する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 1日あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にすること。

年齢（体表面積）区分	1日最大塗布量
5歳以下（0.8 m <sup>2</sup> 未満）	400 mg
6～11歳（0.8 m <sup>2</sup> 以上 1.3 m <sup>2</sup> 未満）	600 mg
12歳以上（1.3 m <sup>2</sup> 未満）	800 mg

(2) 治療開始 12 週以内に症状の改善が認められない場合には本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 42 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	・光線過敏症	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> <li>・製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

a) 本剤の承認取得後に国内長期投与試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

表 42 使用成績調査計画骨子（案）

目的	皮膚病変を有する TSC 患者を対象に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	皮膚病変を有する TSC 患者
目標症例数	全症例（目標症例数 300 例）
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（年齢、性別、罹患期間、TSC の臨床症状、合併症、既往歴等）</li> <li>・本剤投与状況（投与期間、投与量）</li> <li>・前治療薬及び併用薬の状況（前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路、投与期間等）</li> <li>・有効性</li> <li>・患者満足度</li> <li>・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本剤の中止の有無、本剤との因果関係等）</li> <li>・臨床検査値</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であ

ることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

結節性硬化症に伴う皮膚病変

[用法及び用量]

通常、1日2回、患部に適量を塗布する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限未満
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
J	Joule	ジュール (熱量の単位)
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
mTOR	mammalian Target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質
NC	Not calculated	算出せず
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
QOL	Quality of life	生活の質
RH	Relative humidity	相対湿度
SAR	Structure-activity relationship	構造活性相関
SOC	System organ class	器官別大分類
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate	—
TSC	Tuberous sclerosis complex	結節性硬化症
TSC1	Tuberous sclerosis complex1	結節性硬化症遺伝子 1
TSC2	Tuberous sclerosis complex2	結節性硬化症遺伝子 2
TSC 治療ガイドライン 2008	—	結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン 2008 日本皮膚科学会編
UV	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
UVA	Ultraviolet A	長波長紫外線
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ラパリムスゲル
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象